

## • 临床研究 •

## 高级别宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后 HPV 持续感染的危险因素及预测模型构建

福建中医药大学附属第二人民医院妇产科 (福州 350013) 林 兰 吴冬梅 邓 勇 林善英 黄 烨

**【摘 要】 目的** 探讨高级别宫颈上皮内瘤变 (CIN II/III) 患者经宫颈电环切术 (LEEP) 治疗后高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 持续感染的相关危险因素, 建立列线图模型预测高危人群, 降低术后残留率或复发率。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月在我院行 LEEP 术治疗的 CIN II/CIN III 患者 139 例为研究对象, 术前及术后 6 个月行第二代杂交捕获试验、HPV 分型及阴道微生态检查, 同时记录患者初次性生活年龄、分娩方式、切缘情况、术后性生活保护情况等资料。运用 logistic 回归分析确定高危因素, 建立预测 HPV 持续感染风险的列线图模型, 分别用一致性系数和校准曲线评估模型的预测性能和符合度。**结果** 术后 6 个月时 HR-HPV 持续阳性 37 例, 阳性率 17.3%, 局限于 7 种高危亚型。多因素分析显示初次性生活年龄  $<16$  岁、术前 HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO、切缘阳性、性生活无保护为术后 HPV 持续感染的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 其 OR 值分别为 0.239、4.876、14.135、0.359。用于预测 HPV 持续感染的列线图的准确度为 0.821。**结论** 基于初次性生活年龄  $<16$  岁、术前 HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO、切缘阳性、性生活无保护构建的列线图, 可用于指导临床发现高危人群, 进行严密随访。

**【关键词】** 高级别宫颈上皮内瘤变; 人乳头瘤病毒; 持续感染; 相关因素; 列线图

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2019)06-0001-05

**Risk factor of HPV persistent infection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after treatment and build of a nomogram prediction model**

LIN Lan, WU Dongmei, DENG Yong, LIN Shanying, HUANG Ye. Department of Obstetrics & Gynecology, the Affiliated Second People Hospital, Fujian College of Traditional Chinese Medicine; Fuzhou, Fujian 350013, China

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factor of human papillomavirus (HPV) persistent infection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II/III) patients after loop electrosurgical excision procedure (LEEP), establish a nomogram model to predict the high-risk population, and reduce the incidence rates of postoperative recurrence and residual. **Methods** A total of 139 CIN II/III patients treated by cervical conization in the hospital from January 2016 to December 2017 were selected and followed up at six months after surgery. High-risk HPV and vaginal microflora were performed before treatment and during follow-up, age at onset of sexual life, delivery modes, incisional margin, condom use after surgery were recorded. A nomogram model for predicting the risk of HPV persistent infection was established, and the predictive performance and compliance of the model were evaluated using the consistency index (C-index) and the calibration curve. **Results** At six months after operation, 37 patients with HPV persistent infection had the positive rates of 17.3%, limited to seven high-risk HPV subtypes. Multivariate logistic regression analysis showed that  $<16$  years old when first sex, preoperative HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO, positive incisional margin and condom useless after operation were independent risk factors of HPV persistent infection; OR values were 0.239 (95%CI 0.081-0.702), 4.876 (95%CI 1.801-13.149), 14.135 (95%CI 4.215-47.398), 0.359 (95%CI 0.130-0.994). The accuracy of nomogram used to predict the risk of HPV persistent infection was 0.821. **Conclusion** A nomogram, constructed based on  $<16$  years old when first sex, the amount of HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO before treatment, positive incisional margin and condom useless after operation, can be used to find the high-risk population who need close follow-up.

**【Key words】** high-grade cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus; persistent infection; related factor; nomogram

宫颈癌的发生率呈逐年增长趋势, 全球每年有新发病例 53 万, 死亡病例 25 万<sup>[1]</sup>。大量研究证实, 宫颈癌是由宫颈鳞状上皮内瘤变不断进展形成的<sup>[2-3]</sup>, 期间主要经历宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepi-

thelial neoplasia, CIN) I 级、CIN II 级、CIN III 级、早期浸润癌和浸润癌等多个阶段; 根据最新分类法, CIN I 级即低度鳞状上皮内病变 (LSIL), CIN II 级及 CIN III 级即高度鳞状上皮内病变

(HSIL); 而高危型人乳头状瘤病毒 (HR-HPV) 持续感染在 CIN 和宫颈癌发病与进展过程中具有重要作用<sup>[4]</sup>。临床对于 HSIL 主要采用宫颈环形电切术 (LEEP) 与宫颈冷刀锥形切除术 (CKC) 治疗, 在切除病变的同时也能有效清除 HPV, 但术后仍有 15% 宫颈病变残留或复发<sup>[5]</sup>。因此, 分析影响 HSIL 患者治疗后 HR-HPV 持续感染的高危因素, 建立有效的预测模型, 可以帮助临床医师发现高风险患者, 进行密切随访, 及时干预治疗。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象:** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月在福建省中医药大学附属第二人民医院妇产科行 LEEP 术治疗的 CIN II / CIN III 患者 153 例为研究对象, 排除术前 HR-HPV 阴性 12 例 (7.84%), 共 139 例患者纳入。其中病理证实 CIN II 级 51 例, CIN III 级 88 例; 患者年龄 24~62 岁, 平均 (41.70±7.87) 岁。

**1.2 研究方法:** 入选患者均符合第 8 版《妇产科学》中的诊断标准, 进行规范的 LEEP 术, 于术后 6 个月进行随访, 所有患者均全部完成随访。术前及术后 6 个月行第二代杂交捕获试验 (hybridcapture, HC2)、HPV 分型及阴道微生态检查; 测得的相对光单位/终值 (relative light unit/control, RLU/CO) 比值 > 1.0 时, 为阳性; 同时记录患者年龄、初次性生活年龄、分娩方式、切缘情况、术后性生活保护情况等资料。

**1.3 统计学分析:** 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析, 列线图用 Rox64.3.5.3 软件进行,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。计数资料用百分率 (%) 的形式表示, 数据比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验进行分析, 运用单因素和多因素 Logistic 回归分析确定相关高危因素, 计算比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI), 并建立列线图模型。用一致性系数 (consistency index, C-index) 评估该模型预测性能, 用校准曲线判断其预测符合度。C-index 值的范围为 0.5~1.0, 当 C-index = 0.5 时, 表示模型完全没有预测能力; C-index 值为 > 0.7 时, 表示模型具有较高准确度; C-index 值 > 0.9 时, 表示模型具有高度准确度。校准曲线是预测风险和患者真实持续 HPV 感染风险的图像比较, 预测风险越接近标准曲线, 则模型的符合度越好。

## 2 结果

**2.1 术后 6 个月随访情况:** HPV 持续阳性患者 37 例, 6 例混合感染 (至少 1 种亚型与术前一致, 计入持续感染组), 主要为 16 亚型合并 39、56、58 亚型感染; 单一 HPV 亚型感染 31 例, 包括 7 种高危亚型, 其中 16 亚型 9 例 (29.03%), 18 亚型 7 例 (22.58%), 31 亚型 5 例 (16.13%), 39 亚型 5 例 (16.13%), 33 亚型 2 例 (6.45%), 56 亚型 2 例 (6.45%), 58 亚型 1 例 (3.23%)。转为其他亚型感染患者 7 例, 因这类患者术前所感染的 HPV 亚型已转阴, 所以计入 HPV 转阴组。

**2.2 影响术后 HPV 转归的相关因素:** 单因素回归分析显示, 初次性生活年龄 < 16 岁、术前 HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO、切缘阳性为术后 HPV 持续感染的独立危险因素 ( $P < 0.05$ , 表 1); 多因素 logistic 回归分析显示, 初次性生活年龄 < 16 岁、术前 HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO、切缘阳性、性生活无保护为术后 HPV 持续感染的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 其 OR 值分别为 0.239、4.876、14.135、0.359, 见表 2。

表 1 HR-HPV 持续感染和非持续感染患者  
基本资料比较 (例)

影响因素	HPV 阳性	HPV 阴性	总例数	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
初次性生活年龄					
<16 岁	12	11	23	9.214	0.002
≥16 岁	25	91	116		
分娩方式					
阴道分娩	23	64	87	0.004	0.950
剖宫产	14	38	52		
术前 HR-HPV 负荷量					
<100 RLU/CO	11	61	72	9.836	0.002
≥100 RLU/CO	26	41	67		
HPV 亚型					
7 种单一亚型	31	72	103	0.000	0.000
其他单一亚型	0	25	25		
混合感染	6	6	12		
切缘情况					
切缘阴性	23	96	119	22.508	0.000
切缘阳性	14	6	20		
性生活保护情况					
有性生活保护	25	83	108	2.986	0.084
无性生活保护	12	19	31		
阴道微生态情况					
阴道菌群失调	36	96	132	0.675	0.675
阴道菌群正常	1	6	7		

表 2 HSIL 患者 LEEP 术后 HPV 持续感染的单因素和多因素 logistic 回归分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
初次性生活年龄				
<16 岁	1		1	
≥16 岁	0.252 (0.099~0.638)	0.004	0.239 (0.081~0.702)	0.009
分娩方式				
阴道分娩	1			
剖宫产	1.025 (0.472~2.228)	0.950		
术前 HPV 负荷量				
<100 RLU/CO	1		1	
≥100 RLU/CO	3.517 (1.567~7.893)	0.002	4.876 (1.808~13.149)	0.002
HPV 亚型				
混合	1			
16	1.059 (0.297~3.771)	0.930		
18	1.273 (0.326~4.975)	0.729		
31	1.500 (0.355~6.347)	0.582		
33	0.250 (0.025~2.489)	0.237		
39	1.667 (0.358~7.768)	0.515		
56	0.500 (0.080~3.127)	0.459		
58	0.286 (0.028~2.887)	0.288		
切缘情况				
阴性	1		1	
阳性	9.739 (3.377~28.085)	<0.001	14.135 (4.215~47.398)	<0.001
性生活保护				
无	1		1	
有	0.477 (0.204~1.116)	0.088	0.359 (0.130~0.994)	0.049
阴道微生态				
正常	1			
失调	2.250 (0.262~19.343)	0.460		

2.3 列线图模型的建立和评估：根据多因素 Logistic 回归分析筛选出的变量（初次性生活年龄<16 岁、术前 HR-HPV DNA≥100 RLU/CO、切缘阳性、性生活无保护）建立预测 HSIL 患者治疗后 HR-HPV 持续感染风险的列线图模型，其中切缘阳性所占的分值最高，说明其对 HSIL 患者治疗后 HR-HPV 持续感染的预测比较重要，见图 1。预后指标对应的分数相加得出总分，通过总分得出对应的 HR-HPV 持续感染概率。

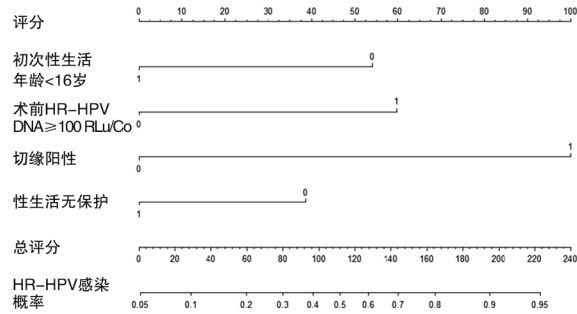


图 1 预测 HSIL 患者 LEEP 术后 HPV 持续感染风险的列线图

该模型在经过自抽样内部验证后，其 C-index 值为 0.821，提示通过此列线图所得预测与实际情况的一致性符合标准，列线图具有符合标准的分辨率。校准曲线见图 2，预测值与真实值之间符合度的平均绝对误差为 0.034，预测风险接近实际风险，符合度好。

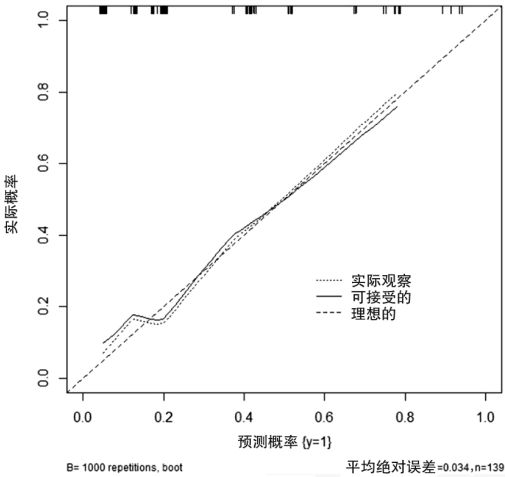


图 2 预测 HSIL 患者 LEEP 术后 HPV 持续感染风险的列线图

### 3 讨论

LEEP 术应用环形电极切除宫颈病变区及宫颈移行带,一定程度上清除了大部分 HPV,减少了病毒的负荷量,术后在自身机体免疫系统作用下多数 HR-HPV 感染可自行转阴,但仍有少数患者表现为病毒持续存在<sup>[6]</sup>。临床上关于 HSIL 治疗术后 HR-HPV 持续感染相关高危因素的研究甚多,有学者认为与年龄、HPV 亚型、切缘阳性、宫颈转化区分型、术后有否性生活有关<sup>[7]</sup>,亦有持不同观点的报道<sup>[8]</sup>。本课题研究的 LEEP 术后 HR-HPV 持续感染相关因素主要包括两个方面:1) 客观存在的因素,包括感染 HPV 亚型、术前 HR-HPV DNA 负荷量、初次性生活年龄、分娩方式;2) 可控因素,包括切缘情况、阴道菌群失调情况、性生活是否使用避孕套。

本研究结果显示,高病毒载量(术前 HR-HPV DNA  $\geq 100$  RLU/CO)是导致 HPV 持续感染的因素,这与 Mittal 等<sup>[9]</sup>的观点一致。HPV 病毒有不同的基因型,Byun 等<sup>[10]</sup>通过对 172 例接受冷刀锥切或 LEEP 术治疗的 HSIL 患者进行随访发现,58 例患者为持续 HPV 感染,其中 14 人感染类型为 16/18 型( $P=0.054$ ,  $OR=19.4$ , 95%CI 为 1.89~198.79)。而本研究显示术后 HPV 单一亚型持续感染局限于 16、18、31、39、33、56、58 这 7 种高危亚型,尤其 16、18 亚型。本研究同时发现多重感染与单一 HPV 感染相比,并不增加 HPV 持续感染率,目前对这一现象没有很好的解释。

切缘阳性是公认的导致病变残留或复发的关键因素。2012 年发布的宫颈癌筛查和癌前病变管理指南明确规定允许使用任何方式进行切除,但要保持样本的完整性和切缘的可判读性,术后病理必须包括标本的切缘情况。一些研究报道初次性生活年龄与 HPV 持续感染无关,而本研究发现初次性生活年龄 $<16$  岁亦是术后 HPV 持续感染的高危因素之一,可能与青春期宫颈发育尚未成熟,局部免疫易受破坏有关,这与教科书中性生活过早容易发生宫颈上皮内瘤变的观点一致。性生活是 HPV 感染和传播的主要方式,因此 HPV 持续感染及 CIN 的发病率与避孕方式的选择密切相关。本研究中术后性生活无保护为 HPV 持续感染的独立危险因素,且可增加术后再次感染其他亚型 HPV 的可能。

本研究结果显示术前阴道菌群失调与 HPV 持续感染无关,这与大多数研究结果不符,可能与研

究样本量少、研究时间短有关。

综合国内外有关 HSIL 治疗术后 HPV 感染的高危因素研究,还包括患者年龄<sup>[11]</sup>,特别是绝经状态<sup>[12]</sup>,以及多次流产史、不良生活方式、系统使用糖皮质激素、机体的基因易感性<sup>[13]</sup>等。如果对上述高危因素进行分析、总结并构建列线图,可以判断 HSIL 患者接受冷刀锥切或 LEEP 术治疗后出现 HPV 持续感染的概率,指导临床制订随访时间,及时干预治疗。

### 参考文献

- [1] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34 (6): 613-22.
- [2] 贺国丽, 吴秀荣, 郑碧娟. 宫颈癌与癌前病变中高危人乳头瘤病毒亚型特征及差异分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32 (6): 459.
- [3] 菅丽岩, 刘蕊, 麻莉, 等. 薄层液基细胞学检测和高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌及其癌前病变筛查中的临床价值 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37 (9): 65.
- [4] 张云霞, 那仁花, 古丽娜·库乐班. 人乳头瘤病毒亚型与宫颈癌及癌前病变发生及预后的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (15): 2319.
- [5] Kocken M, Helmerhorst T J M, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study [J]. Der Onkologe, 2011, 12 (5): 441-450.
- [6] Kim Y T, Lee J M, Hur S Y, et al. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. Int J Cancer, 2010, 126 (8): 1903-1909.
- [7] 张洁, 刘玉珍, 吕有萍, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变治疗后人乳头瘤病毒持续感染的相关因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (5): 913-915.
- [8] 谭秋梅, 刘婷, 罗美兰, 等. 宫颈癌前病变程度、高危型 HPV 病毒负荷量及 HPV 清除率关系的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34 (4): 538-542.
- [9] Mittal S, Basu P, Muwonge R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN1 at base-line-A population-based cohort study [J]. Int J Cancer, 2017, 140 (8): 1850-1859.
- [10] Byun J M, Jeong D H, Kim Y N, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (51): e13606.
- [11] Maucourt-Boulch D, Plummer M, Castle P E, et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology [J]. Int J Cancer, 2010, 126 (3): 684-691.
- [12] So K A, Lee I H, Kim T J, et al. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299 (1):